

LES ETATS D'HYPERSENSIBILITE DE TYPE IV

INTRODUCTION

Les états d'hypersensibilité (HS IV) viennent en 4e position après les HS de type I, II et III Selon la classification de GELL & COOMBS, basée sur les délais d'apparition des manifestations cliniques mais également sur les éléments, effecteurs, intervenants dans chaque type. La **figure 1** illustre le délai d'apparition et les partenaires impliqués.

Ce sont des réactions immunes à médiation cellulaire, évoluant en deux phases : la phase de sensibilisation (silencieuse) et la phase de déclenchement (symptomatologique) survenant dans les 24 à 72h suivant un 2e contact avec le même antigène (Ag sensibilisant). Les HS IV sont dirigés contre les antigènes solubles dérivés de pathogènes à multiplication intra cellulaire, de métaux ou d'Ag du soi (MAI).

On distingue :
(1) Hypersensibilité de contact,
(2) Hypersensibilité tuberculinique,
(3) Hypersensibilité granulomateuse.

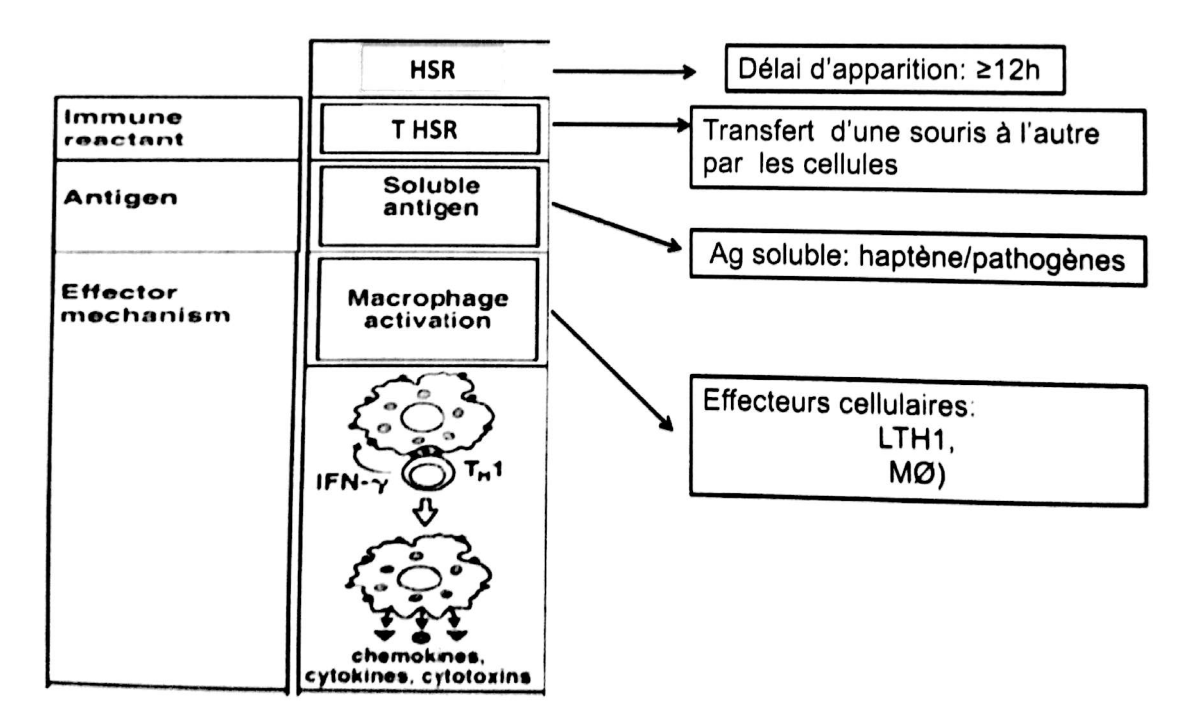


Figure 1: Etats d'HSR de type IV (classification de GELL & COOMBS).

HYPERSENSIBILITE DE CONTACT

Elle se développe ***au point de contact*** avec l'antigène et se manifeste par un **ECZEMA DE CONTACT.**

Les agents en cause peuvent être le Nickel, le Chrome, le Sumac grimpant (plante), le dinitrochlorobenzène (DNCB).

L'Ag a la caractéristique d'être un **HAPTENE** (PM< 1Kd), qui pénètre dans l'épiderme et se conjuguent aux protéines de la peau (de manière covalente). Ce qui conduit à la formation d'un **Néo Ag.**

***Au cours de la Phase de sensibilisation:* 10 – 14j**

L'haptène couplé aux protéines de la peau est pris en charge par les cellules de Langerhans (CL = CPA) qui s'activent. L'apprêtement de l'Ag commence dans un processus conduisant à la maturation des CPA migrant par la voie lymphatique jusqu'au ganglion satellite (ganglion le plus proche) en vue d'activer les LT $CD4^+$ spécifiques du néo-Ag.

Dans une interaction de présentation reconnaissance du néo-Ag constitué par le couple « Haptène-carrier », les CPA s'activent et sécrètent IL1, TNFα, GMCSF et reçoivent également un signal provenant des kératinocytes qui sécrètent les mêmes cytokines sus-citées.

Au niveau du ganglion Les CL présentent l'Ag, en association avec les molécules du CMH de classe II, aux LT $CD4^+$. La phase de sensibilisation, muette/silencieuse, se caractérise par la production de LT $CD4^+$ (LTh1) à mémoire (LTh1m) qui expriment à leur surface des molécules d'adhésions cellulaire (***LFA1, VLA4***), et des récepteurs pour les ***chimiokines***. Les LTh1m restent longtemps en circulation et peuvent passer dans les tissus à savoir: la peau grâce aux molécules d'adhésion cellulaire exprimées en surface (**Fig. 2**).

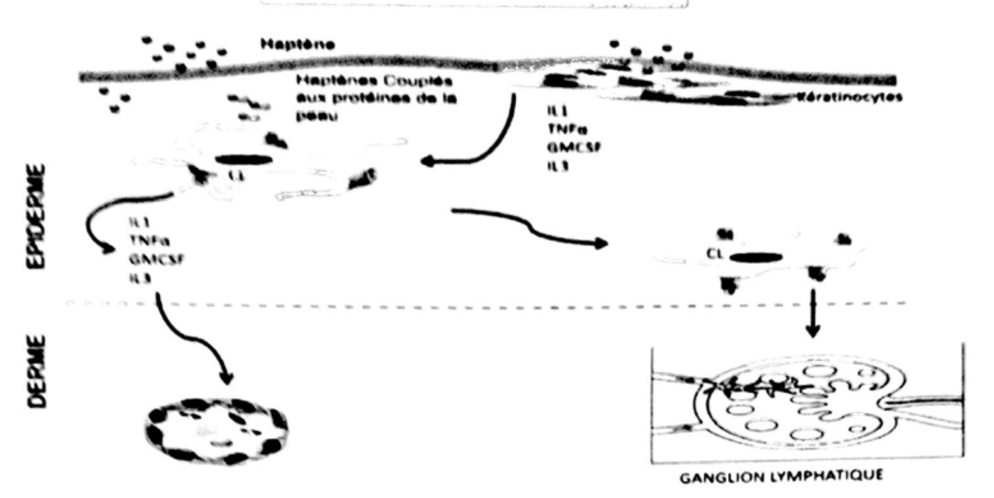


Figure 2: La phase de sensibilisation silencieuse.

***Au cours de la phase de déclenchement** (dans les 10h) :*

Lors d'un 2[e] contact avec l'Ag, le complexe Haptène-protéine de la peau est internalisé par la CL qui s'active et sécrète IL1α, IL1β, TNFα, Chimiokines. Ces cytokines pro inflammatoires activent l'endothélium des vaisseaux au niveau du derme ce qui conduit à l'expression des VCAM, ICAM1 au niveau des cellules endothéliales de l'anse capillaire inflammatoire. Le lit vasculaire est ainsi préparée à la migration trans-endothéliale des leucocytes.

Les Th1m, attirés par les chimiokines dont ils expriment les récepteurs, pénètrent dans la peau (molécules d'adhésion cellulaire).

Les CL ayant captées l'Ag migrent de l'épiderme vers le derme activent les LTH1m et continuent leur voyage vers le ganglion par la lymphe.

Les Th1m activés sécrètent IFNγ, TNFα, des chimiokines. On assiste à l'Infiltration du derme et de l'épiderme par les cellules mono nucléées (MØ) et les LT (**Fig. 3**).

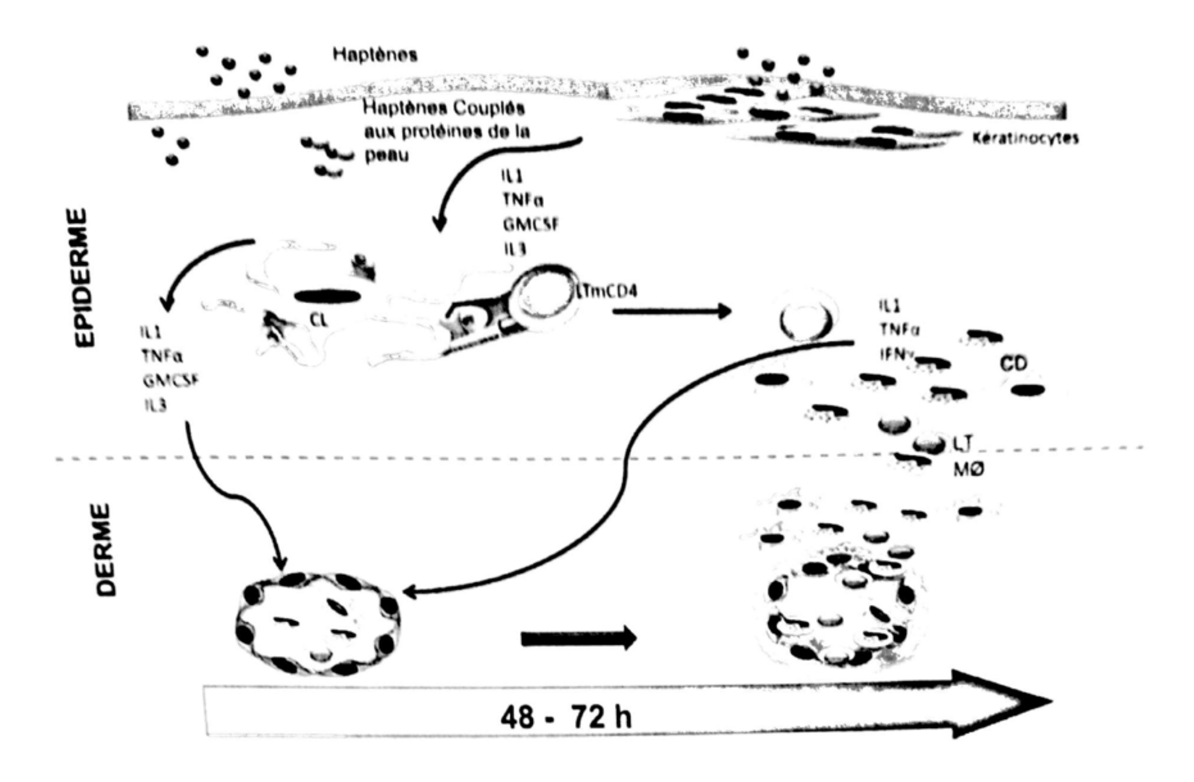


Figure 3: Phase de déclenchement de l'HS de contact.

<u>Evolution: 24 - 72 h</u>

- Disparition de la réaction après élimination de l'Ag.
- Les MØ, les kératinocytes ainsi que les Mastocytes du derme interviennent dans cette phase de résolution de la réaction Inflammatoire.

HYPERSENSIBILITE TUBERCULINIQUE

Induite par des Ag solubles appartenant à divers micro organismes

Elle a été décrite par **KOCH:**

L'injection sous cutané (**IDR**) d'Ag solubles dérivés du bacille tuberculeux (**Tuberculine**) provoque un état fébrile, un malaise général avec l'apparition d'une **tuméfaction** avec une **induration** au **site d'injection.**

Cette réaction a été également décrite avec d'autres Ag dérivés du Mycobactérium leprae, de Leishmania tropica, d'Ag non microbiens: Beryllium, Zirconium.

1) Mécanisme: **(Fig. 4)**

- Le Mycobactérium tuberculosis infectant un individu sera pris en charge par les Cellules Dendritiques (CD) qui se chargent de l'apprêter et de le présenter aux LT $CD4^+$ et LT $CD8^+$. C'est la sensibilisation.
- IDR à la Tuberculine chez un tel sujet (déjà infecté) entrant dans un 2e contact avec l'Ag sensibilisant, induit l'activation des CL qui présentent l'Ag aux LT effecteurs mémoires.
- IL y a production de cytokines:

  IL1, TNFα qui activent l'endothélium vasculaire.

  -expression des VCAM, ICAM1

  -sécrétion de **chimiokines.**

  IFNγ qui active les MØ
- Recrutement des PN, Monocytes, CD et LT
- L'infiltrat cellulaire au niveau du Derme est constitué de:
  - 80 – 90 % de Mono/MØ
  - PN,
  - LT CD4+ > LT CD8+

- Les MØ sont les CPA dans cette réaction,
- les CD participent également

2) Evolution:

- Résolution en 5 – 7 j
- Si l'Ag persiste dans les tissus: l'hypersensibilité granulomateuse

3) Application en pratique courante:

- IDR à la tuberculine ,intérêt dans le **dépistage**
- IDR à des Ag communément rencontrés

  Ex: IDR au **Candida Albicans**

  Anaphylatoxine tétanique

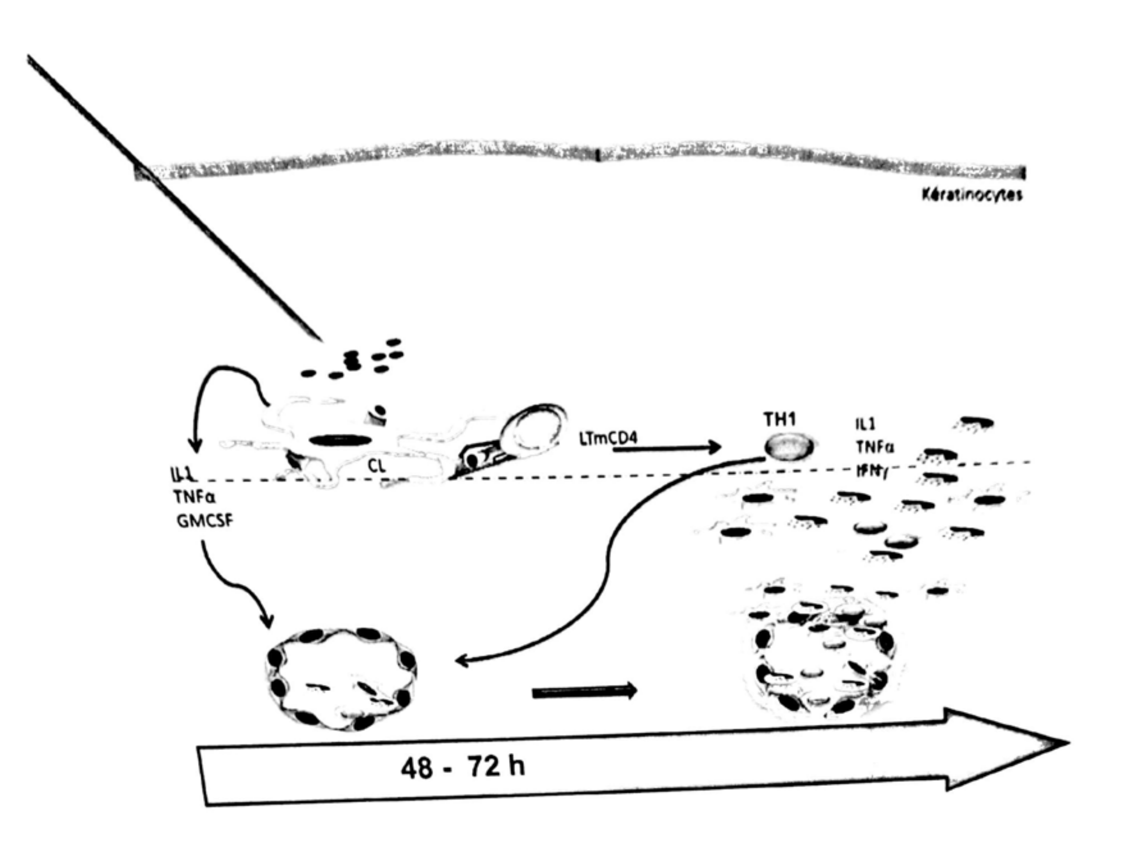


Figure 4: IDR à la tuberculine.

HYPERSENSIBILITE GRANULOMATEUSE

Elle résulte de la persistance dans les MØ de :

- Micro organismes intra cellulaires résistants
- Particules que la cellule est incapable de détruire

Il en résulte une stimulation chronique des LT avec la production de cytokines avec la formation d'un granulome à cellules épithélioïdes dont les caractéristiques immunitaires typiques sont la présence: (**Fig. 5**)

- ***Région centrale*** contenant les ***cellules épithélioïdes***, les **MØ** avec parfois des ***cellules géantes***; la présence de La nécrose caséeuse dans le cas de la **Tuberculose.**

- ***Région périphérique*** contenant des lymphocytes, du collagène (fibrose) en rapport avec une prolifération fibroblastiques.

Les cellules épithélioïdes:

Grandes cellules aplaties au réticulum endoplasmique (RE) développé. Elles dérivent des MØ activés en permanence par les cytokines; et sécrètent en permanence du TNFα qui entretient la réaction inflammatoire.

Les cellules géantes:

Multi-nucléées : plusieurs noyaux périphériques, le RE peu développé, lysosomes et mitochondries en dégénérescence. Elles sont appelées cellules de LANGHANS.

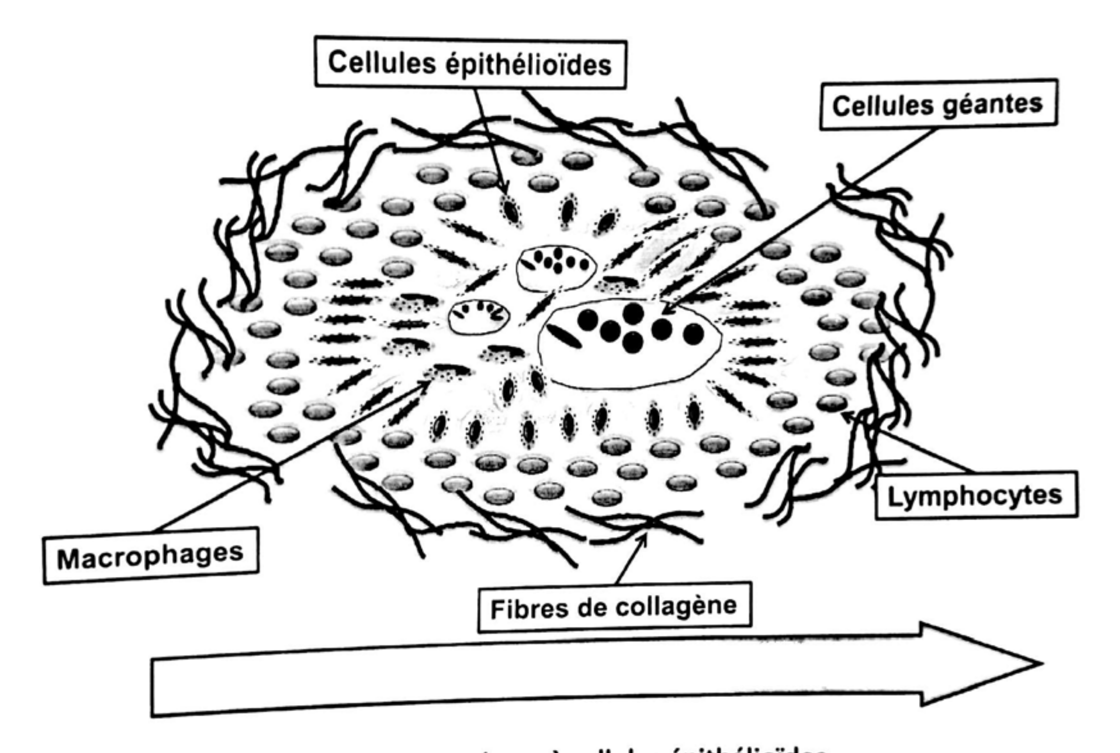


Figure 5: Granulome à cellules épithélioïdes.